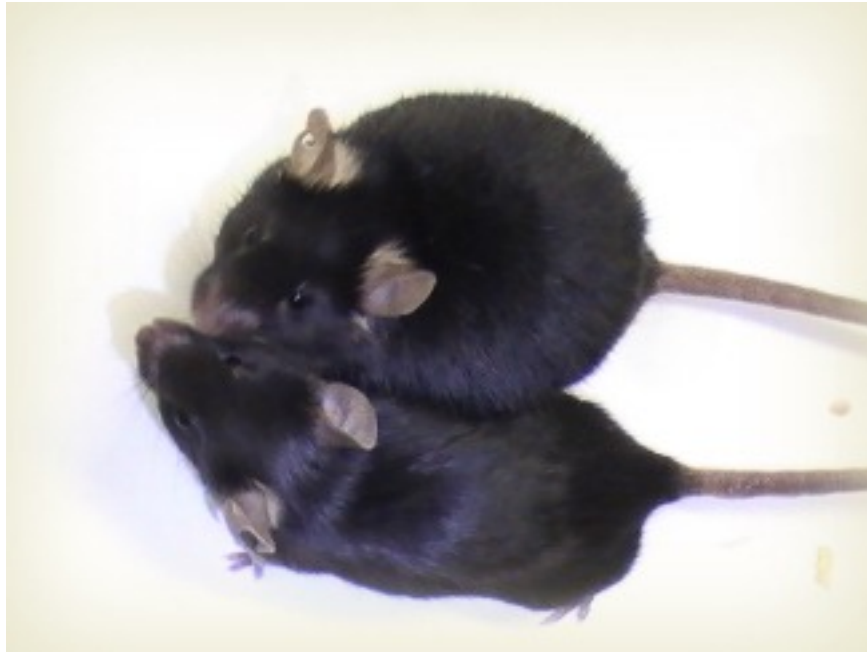


# Ratolins obesos i malalties autoimmunes: el paper de la citoquina IL-6

10/2010 - **Biologia.**

**#La implicació de la citocina IL-6 en el control del sistema immunitari i la seva influència en els sistemes nerviós i endocrí ha estat demostrada en un treball de la Universitat de Copenhaguen i la UAB, que ha relacionat l'expressió d'IL-6 en el cervell amb el control del pes corporal. Ratolins transgènics, en els quals s'expressava aquesta citoquina en cèl·lules cerebrals anomenades astròcits, van mostrar resistència a l'obesitat induïda per una dieta rica en greixos. Així mateix, també s'ha observat en col·laboració amb la Universitat de Sidney que aquests ratolins mostraven una absència gairebé total de simptomatologia típica per l'encefalitis autoimmune experimental.**



La citoquina IL-6 inhibeix el guany de pes. Els ratolins transgènics que expressen la IL-6 als astròcits van demostrar una forta resistència a l'obesitat.

La IL-6 originàriament es va identificar com a B-cell differentiation factor (BSF-2) el 1985 (1), com un factor que induïa la maduració final de cèl·lules B en cèl·lules productores d'anticossos. La IL-6 és el membre fundador de família de les neuropoietines, que també inclou la IL-11, el factor inhibidor de la leucèmia, el factor neurotròfic ciliar, la oncoestatina M i la cardiotrofina-1, entre altres. A principis dels 90 ja estava clar que la IL-6 no només controlava les cèl·lules B i els hepatòcits, sinó que també tenia efectes sobre l'hemopoesi, cèl·lules T, l'esquelet, el sistema cardiovascular i fins i tot neurones (2). La IL-6 és, sens dubte, una de les principals citoquines controlant el sistema immunitari i la seva coordinació amb els altres sistemes fisiològics de regulació homeostàtica, el nerviós i l'endocrí. En estudis realitzats en col·laboració amb les universitats de Copenhaguen i de Sydney, el grup de recerca dirigit pel Dr Juan Hidalgo, de l'Institut de Neurociències de la UAB i del departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, ha pogut demostrar que la IL-6 està involucrada en el control del pes corporal i en un model animal d'esclerosi múltiple, l'encefalitis autoimmune experimental (EAE). Per això s'han usat ratolins transgènics, anomenats GFAP-IL6, que expressen la IL-6 transgènica en astròcits (una població cel·lular específica del sistema nerviós).

L'obesitat causada per dietes riques en greix i les patologies associades, com la diabetis, és un problema d'una enorme magnitud en el món occidental. Entendre els mecanismes que ens permeten controlar el pes i l'acumulació de greix és fonamental per poder dissenyar estratègies que puguin aturar el que ja es pot considerar l'epidèmia de l'obesitat. Estudis anteriors en models animals com ratolins en què s'ha anul·lat l'expressió en tot l'organisme de la IL-6 van suggerir que aquesta citoquina inhibia el guany de pes. Els investigadors de la UAB han pogut demostrar que els ratolins GFAP-IL6 mostren una gran resistència a l'obesitat induïda per una dieta rica en greix, el que indica que la IL-6, actuant directament a nivell del sistema nerviós, pot limitar el guany de pes (3). A més, el control de la glucèmia també es veu alterat en aquests ratolins, però no la resposta a la insulina. Resultats preliminars en col·laboració amb la Universitat de Santiago de Compostela suggereixen que la IL-6 està regulant alguns dels factors hipotalàmics clau en el control del pes corporal.

L'esclerosi múltiple és una malaltia autoimmune neurodegenerativa de conseqüències devastadores per a la qual no hi ha cura. De nou, aclarir els mecanismes involucrats en aquesta malaltia és fonamental per poder dissenyar estratègies terapèutiques.

Era conegut que la IL-6 és essencial en el model d'EAE, ja que els ratolins deficients en aquesta citoquina són resistents a aquesta malaltia, el que ha estat confirmat per l'equip de la UAB, però hi ha discrepàncies sobre en quin lloc o llocs estaria actuant la IL-6. En un segon estudi (4), l'equip de la UAB ha analitzat la resposta dels ratolins GFAP-IL6 en el model d'EAE, i ha pogut observar que tenen una absència pràcticament total de simptomatologia clínica normal (resultant d'afectació de la medul espinal), mentre que mostren problemes clars de atàxia, presumiblement per afectació cerebelar. En altres paraules, pel sol fet que hi hagi una major expressió d'IL-6 en el sistema nerviós, es redirigeix la resposta inflamatòria des de la medul-la espinal cap al cervell.

En definitiva, aquestes investigacions confirmen la naturalesa plurifuncional de la IL-6, i la seva rellevància en dos grans problemes de salut i socials com són l'obesitat i les malalties autoimmunes. En un futur molt proper, el grup de la UAB analitzarà la deficiència d'IL-6 específicament en cèl·lules cerebrals gràcies a la generació dels anomenats ratolins floxats, que permeten eliminar la síntesi de la IL-6 d'una manera cèl·lula-específica.

1. Hirano T, Taga T, Nakano N, et al.: Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1985;82:5490-94.
2. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T: Interleukin-6 family of cytokines and gp130. Blood 1995;86:1243-54.
3. Hidalgo J, Florit S, Giral M, et al.: Transgenic mice with astrocyte-targeted production of interleukin-6 are resistant to high-fat diet-induced increases in body weight and body fat. Brain Behav. Immun. 2010;24:119-261.
4. Quintana A, Müller M, Frausto RF, et al.: Site-specific production of IL-6 in the central nervous system retargets and enhances the inflammatory response in experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Immunol. 2009;183 2079-88.

Juan Hidalgo

Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia

"Transgenic mice with astrocyte-targeted production of interleukin-6 are resistant to high-fat diet-induced increases in body weight and body fat". Hidalgo J, Florit S, Giral M, et al. Brain Behav. Immun. 2010; 24:119-261.